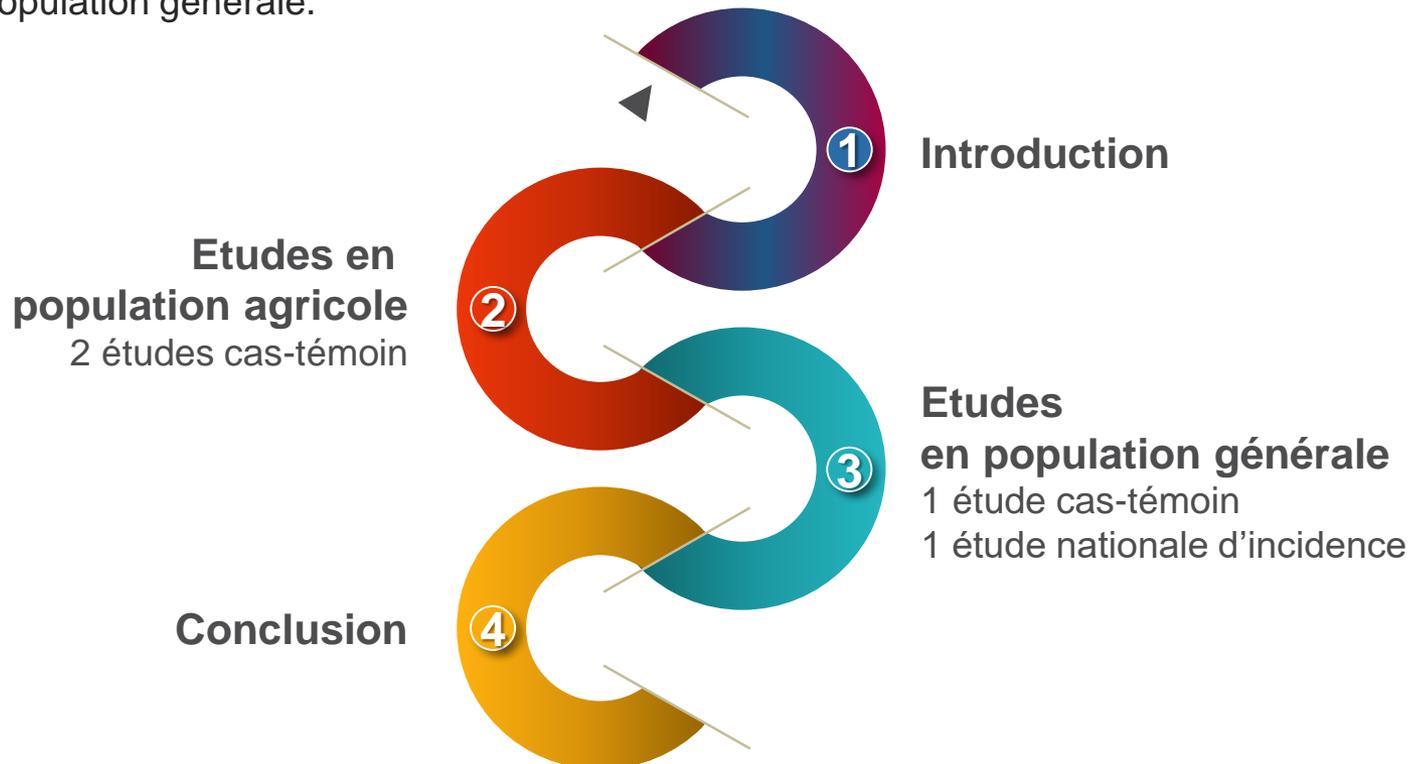


MALADIE DE PARKINSON ET EXPOSITION **AUX PESTICIDES EN FRANCE** **EXEMPLES D'ÉTUDES MENÉES AUPRÈS** **D'AGRICULTEURS ET EN POPULATION GÉNÉRALE**

Frédéric Moisan (DST, Santé publique France),
Sofiane Kab (DST, Santé publique France ; Inserm U1018)
Alexis Elbaz (DST, Santé publique France ; Inserm U1018)

OBJECTIFS DE LA PRÉSENTATION

- Exposer les résultats et difficultés d'études réalisées en France sur le lien entre maladie de Parkinson et exposition aux pesticides :
 - En population professionnelle agricole ;
 - En population générale.



1^{ÈRE} PARTIE

INTRODUCTION

- **Maladie neuro-dégénérative caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques**
- **Symptômes moteurs (tremblement, lenteur, rigidité, instabilité posturale, ...) et non moteurs (constipation, troubles olfactifs, troubles de l'humeur, ...)**
- **2^{ème} maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer**
 - ~165 000 personnes traitées en France en 2015 (prévalence de 2,50 pour 1 000 personnes)
 - ~25 000 personnes nouvellement diagnostiquées (incidence de 0,39 pour 1 000 personnes-années)
- **Causes de la maladie inconnues**
 - Etiologie multifactorielle : facteurs génétiques et facteurs environnementaux identifiés

DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES POUR L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE PARKINSON

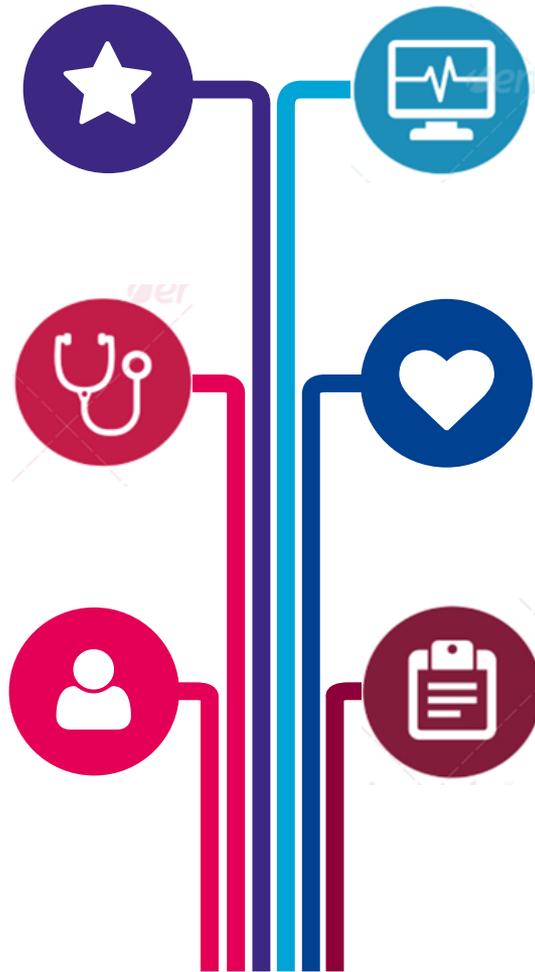
Maladie rare

Diagnostic difficile

Pas de test diagnostic
Diagnostic repose sur l'examen
clinique et neurologique

**Etudes conduites
chez des personnes
âgées**

Difficultés de recueillir l'information



**Identification
des patients**

**Présentations
cliniques différentes**

Hétérogénéité clinique ?

**Quelle période
d'exposition
considérer ?**

Par exemple, pour la MP, symptômes non-moteurs décrits 5 à 20 ans avant les symptômes moteurs (Savica et al. Arch Neurol 2010)

- **Difficultés similaires pour les études en population professionnelle ou en population générale**

MALADIE DE PARKINSON ET EXPOSITION AUX PESTICIDES

- Une histoire qui commence dans les années 1980
 - Syndrômes parkinsoniens chez des personnes exposées au MPTP

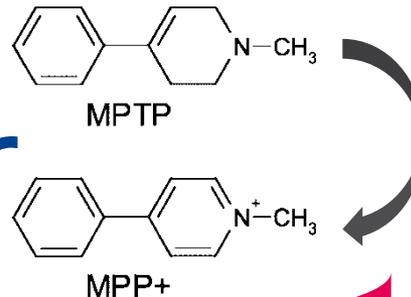


So-called frozen addicts posed together in 1991, after having received treatment. Nine years earlier all suddenly became immobile, as if they had instantly acquired Parkinson's disease, after taking heroin containing an impurity, MPTP. Studies of how MPTP led to the freezing has generated many insights into the biochemical reactions that could contribute to a more classical presentation of the disease,

MALADIE DE PARKINSON ET EXPOSITION AUX PESTICIDES

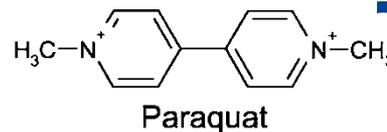
- Une histoire qui commence dans les années 1980

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine



Inhibiteur de la chaîne
respiratoire mitochondrial
Neurotoxique pour les
neurones dopaminergiques

**Structure similaire
= toxicité similaire ?**



Herbicide non sélectif
Commercialisé depuis les
années 60
Interdit dans l'UE depuis 2007

2ÈME PARTIE

EXEMPLE D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN POPULATION AGRICOLE EN FRANCE

- **Régime de protection sociale du monde agricole**
 - Seul organisme gestionnaire de l'ensemble des risques sociaux de la population agricole (prestation familiale, maladie, vieillesse, accidents du travail et maladies professionnelles)
- **2^{ème} régime de protection sociale maladie en France**
 - 3,5 millions de personnes en 2010 (5,5 % de la population française métropolitaine) ;
 - 3,3 millions de personnes en 2015
- **Population de travailleurs (et anciens travailleurs) aux activités agricoles variées**
 - 45 % de non salariés et 55 % de salariés
 - Non salariés = chefs d'exploitation (>90 %*) et conjoints actifs sur l'exploitation et aides familiaux
 - Salariés = salariés d'exploitation culture-élevage (~40 %*)
salariés des organismes de services (MSA, crédit agricole, etc. ; ~30 %*)
salariés de la coopération (~15 %*)
salariés d'entreprises de travaux agricoles (~12 %*)
...

- **Etude cas/témoin menée parmi les affiliés de la MSA**
 - Conduite à la fin de année 90
 - avec 62 caisses départementales de la MSA
- **Population d'étude**
 - Cas identifiés via les demandes d'affection longue durée pour MP et confirmé par un neurologue
 - 3 témoins tirés au sort et apparié sur l'âge, le sexe et la caisse locale
- **Recueil des données cliniques et habitudes de vie par questionnaire en face à face**
- **Evaluation de l'exposition aux pesticides en 2 phases**
 - Phase 1 : Autoquestionnaire sur l'historique professionnel pour identifier les utilisateurs professionnels
 - Phase 2 : Interview à domicile par un médecin du travail de la MSA pour les utilisateurs professionnels pour recueillir des informations sur les exploitations, les cultures, les élevages et les types de pesticide (29 familles différentes), leur fréquence d'utilisations
 - Relecture à l'aveugle des questionnaires par un panel de 2 épidémiologistes, 2 médecins du travail et 1 ingénieur agronome

- 224 cas et 557 témoins
- Association positive entre la maladie de Parkinson et l'utilisation professionnelle de pesticides

General Characteristics	Controls n = 557	Cases n = 224	OR (95% CI) ^a	p ^a
Pesticide exposure, % (No.) ^{c,f}				
No pesticide exposure	38 (211)	31 (69)	1.0 (ref.)	–
Exposure for gardening	22 (121)	21 (48)	1.4 (0.9–2.3)	0.18
Professional exposure	40 (225)	48 (107)	1.8 (1.1–3.1)	0.02
Professional exposure: No. of years ≤median (38 yr) ^d	21 (116)	24 (54)	1.7 (1.0–2.9)	0.05
Professional exposure: No. of years >median (38 yr) ^d	19 (109)	24 (53)	2.1 (1.1–3.9)	0.02

Elbaz et al. Ann Neurol 2009

- Relation dose-effet avec le nombre d'année d'utilisation
- Chez les hommes, association avec les insecticides et plus particulièrement avec les organochlorés
 - insecticides, OR=2,2 [1,1-4,3]
 - organochlorés, OR=2,4 [1,2-5,0]

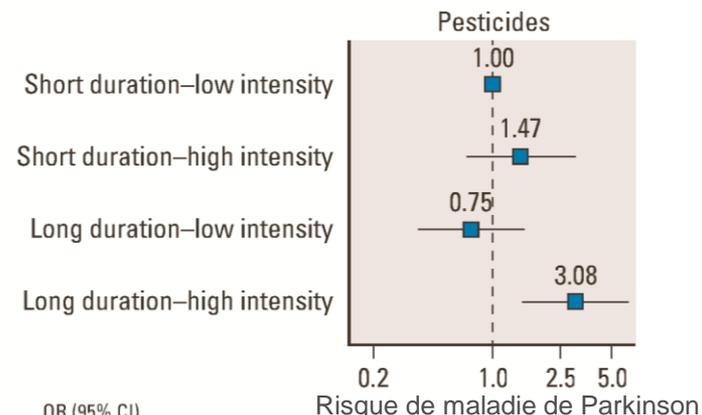
- **Etude cas/témoin menée parmi les affiliés de la MSA**
 - Conduite au milieu des années 2000
 - dans 5 départements : Charente-Maritime, Gironde, Côte-d'Or, Haute-Vienne, Mayenne
- **Population d'étude**
 - Cas identifiés via les demandes d'affection longue durée pour MP et les remboursements de médicaments antiparkinsoniens ; Confirmation du diagnostic par un neurologue
 - 2 témoins tirés au sort et apparié sur l'âge, le sexe et le département
- **Recueil des données cliniques et habitudes de vie par questionnaire en face à face**
- **Evaluation de l'exposition aux pesticides par questionnaire**
 - Utilisation d'un historique professionnel pour identifier les participants ayant eu un métier en lien avec le monde agricole
 - Questionnaire spécifique rempli avec un enquêteur comprenant une liste et un descriptif des exploitations, les traitements pesticides réalisés, le type de grandes familles chimiques utilisées
 - Relecture à l'aveugle des questionnaires par un panel d'une hygiéniste industrielle, d'un ingénieur agricole, d'un épidémiologiste et d'un ingénieur agronome

- Analyses conduites parmi les hommes agriculteurs exposés aux pesticides

- 133 cas et 298 témoins

- Importance de la durée et de l'intensité d'exposition professionnelle aux pesticides

- Association observée avec l'utilisation de pesticides dans des exploitations viticoles



Farming types	Exposed cases [n (%)]	Exposed controls [n (%)]	OR (95% CI)
Specialist cereals, oilseed, and protein crops	11 (9)	30 (10)	0.7 (0.3–1.7)
General field cropping	12 (9)	36 (12)	0.6 (0.3–1.4)
Specialist vineyards	44 (34)	72 (25)	2.6 (1.3–5.0)
Specialist cattle (rearing/fattening or dairying)	10 (8)	27 (9)	0.9 (0.4–2.0)
Sheep, goats, and other grazing livestock	18 (14)	35 (12)	1.5 (0.7–3.0)
Mixed cropping	19 (15)	60 (21)	0.6 (0.3–1.3)
Mixed livestock, mainly grazing livestock	25 (19)	43 (15)	1.1 (0.5–2.2)
Field crops–grazing livestock combined	41 (32)	109 (37)	0.8 (0.4–1.4)
Unknown type	11 (9)	28 (10)	1.0 (0.3–3.0)

- Associations avec l'utilisation d'insecticides et de fongicides mais pas d'herbicides

- Association plus forte pour les présentations cliniques avec tremblement prédominant

3^{ÈME} PARTIE

EXEMPLE D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN POPULATION GÉNÉRALE EN FRANCE

- **Etude cas/témoin menée parmi les habitants de Gironde et de Dordogne**
 - Conduite à la fin de année 90
- **Population d'étude**
 - Cas identifiés via les 4 principaux hôpitaux de la région
 - 3 témoins tirés au sort à partir de la cohorte PAQUID et appariés sur l'âge et le sexe
- **Recueil des habitudes de vie par questionnaire**
- **Evaluation précise de l'exposition aux pesticides**
 - Exposition professionnelle : utilisation d'un historique professionnel + une matrice emploi-exposition
 - Exposition environnementale : utilisation du lieu de résidence au moment de l'étude pour définir l'habitat rural et l'habitat en zone viticole (>1% de la surface du canton dédiée à la viticulture)

- **84 cas et 253 témoins**
- **15 % des témoins exposés professionnellement aux pesticides**
 - contre 23 % parmi les cas
- **Association statistiquement significative entre la maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle aux pesticides après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le tabagisme (OR=2,2 [1,1-4,3])**
- **Pas de différence significative avec les variables environnementales**
 - Habiter en zone rurale : 32 % chez les témoins contre 23 % chez les cas
 - Habiter en zone viticole : 27 % chez les témoins contre 25 % chez les cas
- **Résultats similaires dans l'étude de cohorte PAQUID (Baldi et al. Am J Epid 2003)**

CAS INCIDENTS DE MP 2010-12, CANTON

- Modèle prédictif à partir des délivrance de médicaments (SNIIRAM)
- Population générale → ensemble des cas
- Population non-agricole → affiliés au régime général (RG)

POPULATION À RISQUE

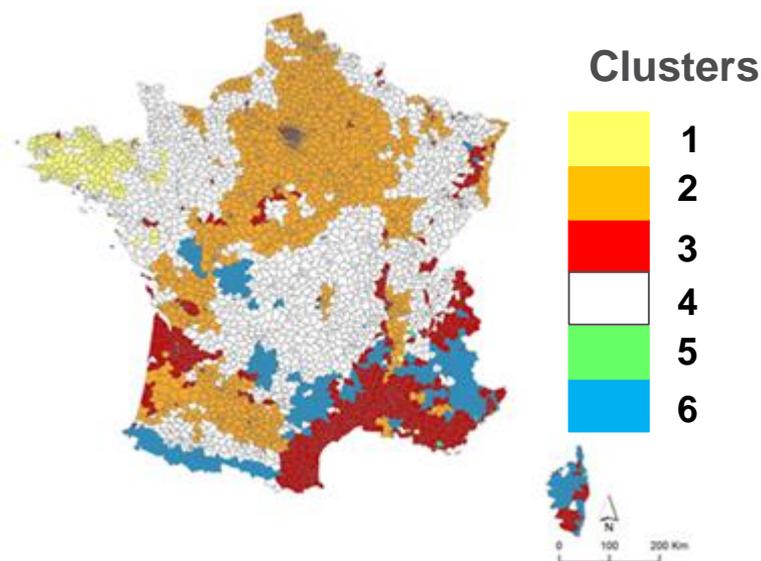
- Recensement Insee (commune, sexe, classe d'âge de 5 ans – population générale)
- Consommation de soins (SNIIRAM – population du régime général ≥ 50 ans)

MODÈLE DE POISSON À INTERCEPT ALÉATOIRE (CANTON)

- Variable dépendante : nombre de cas observés par canton
- Offset : nombre de cas attendus par canton (standardisation indirecte en fonction de l'âge et du sexe, taux de référence, France métropolitaine, 2010-2012)
- Exposition :
 - Recensement agricole de 1988 (antériorité de l'exposition)
 - ✓ Importance de l'agriculture : proportion de SAU du canton
 - ✓ Contextes agricoles : densité de 13 types de cultures et 5 types élevages

ANALYSES MULTIVARIÉES

- Ajustement sur proportion de SAU, tabagisme, indice de déf., densité de neuro.
- **1^{ère} approche** : 2 modèles multivariés complémentaires
 - Variables catégorielles : 4 catégories (0+Q1, Q2, Q3, Q4)
 - Test de tendance : variables ordinales (médiane de chaque catégorie)
- **2^{ème} approche** : 6 clusters de cantons avec caractéristiques agricoles similaires (méthode k-means)
 - Clusters 1 et 6 : élevage et fourrages
 - Cluster 2 : céréales, indus., oléagineux
 - Cluster 3 : vignes, légumes frais plein air
 - Cluster 4 : faible densité des cultures/élevages
 - Cluster 5 : autres cultures + caprins
- **Stratification** :
 - Age médian et sexe
 - Tests d'interaction
- **Correction pour tests multiples (False Discovery Rate, FDR)**

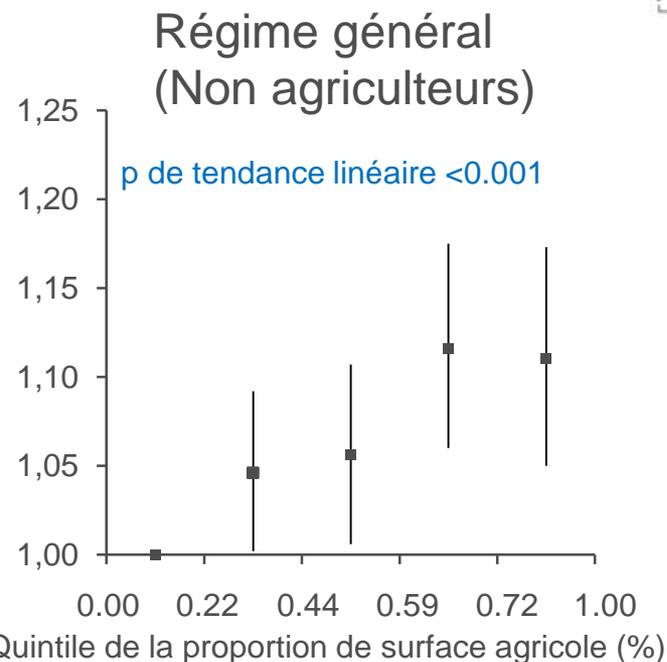
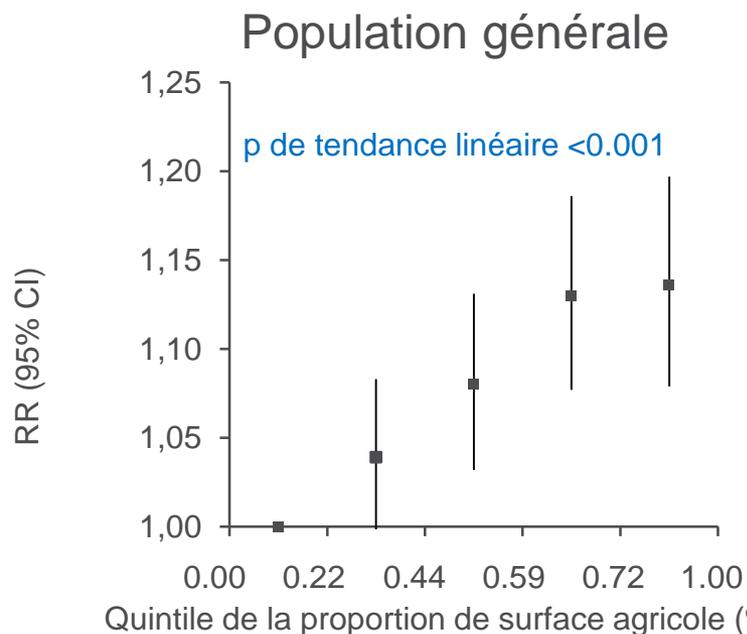
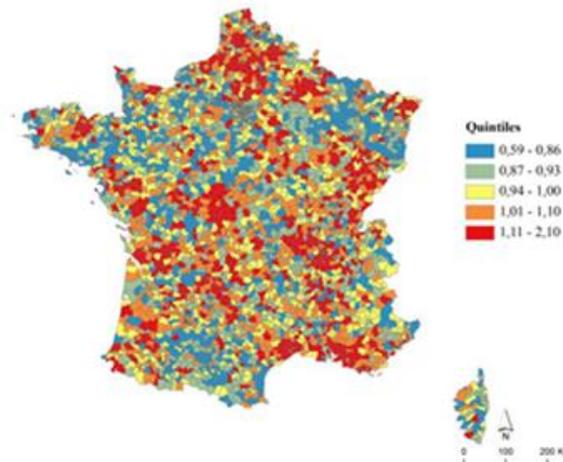


ÉTUDE NATIONALE D'INCIDENCE – RÉSULTATS (1)

IMPORTANCE DE L'AGRICULTURE

Cas incidents de MP

	Total	Par canton			
		0 cas	Moyenne	DS	Médiane
Total	69 010	40 (1,1%)	20,9	48,3	14
RG	53 745	112 (3,0%)	15,4	48,9	9



ÉTUDE NATIONALE D'INCIDENCE – RESULTATS (2)

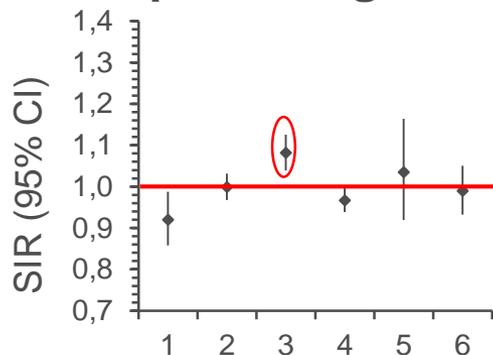
TYPES D'AGRICULTURE (MULTIVARIÉS)

Types d'agricultures	Population générale (N = 69 010)			Régime général (N = 53 745)		
	Q1	Q4	q-tend	Q1	Q4	q-tend
Céréales	Ref	1,032	0,587	Ref	1,018	0,976
Fleurs et plantes ornementales	Ref	0,996	0,965	Ref	0,996	0,976
Fourrages	Ref	0,943	0,073	Ref	0,987	0,976
Légumes frais sous serre	Ref	1,066*	0,054	Ref	1,056	0,085
Légumes frais plein air	Ref	0,981	0,276	Ref	0,972	0,248
Jardins et vergers familiaux	Ref	0,987	0,103	Ref	0,953	0,976
Cultures industrielles	Ref	1,069*	0,053	Ref	1,034	0,568
Oléagineux	Ref	0,951	0,025	Ref	0,918*	0,003
Vergers	Ref	0,966	0,587	Ref	0,940*	0,137
Autres cultures permanentes	Ref	1,044	0,073	Ref	1,072*	0,006
Pommes de terre	Ref	1,005	0,804	Ref	1,004	0,976
Légumes et protéagineux	Ref	0,916*	0,074	Ref	0,936*	0,163
Viticulture	Ref	1,102†	0,040	Ref	1,127†	0,033
Bovins	Ref	0,969	0,587	Ref	0,939	0,085
Caprins	Ref	1,057*	0,009	Ref	1,058*	0,003
Ovins	Ref	0,944*	0,103	Ref	0,965	0,891
Porcins	Ref	1,051*	0,587	Ref	1,052	0,788
Volailles	Ref	0,983	0,320	Ref	0,960	0,085

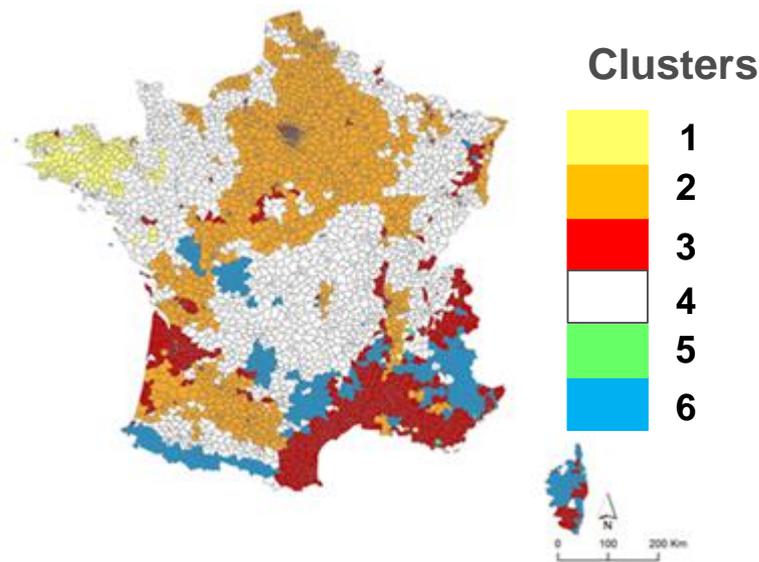
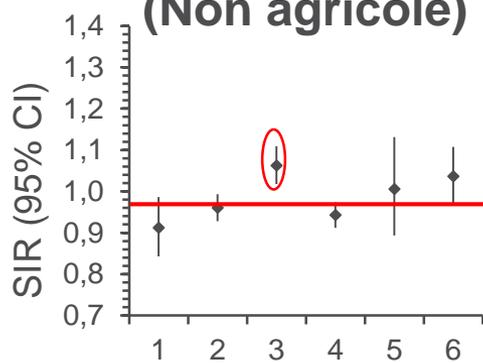
Modèle de Poisson multivarié * q < 0,05, † q < 0,01, ‡ q < 0,001

ÉTUDE NATIONALE D'INCIDENCE – RÉSULTATS (3) TYPE D'AGRICULTURE (CLUSTERS)

Population générale



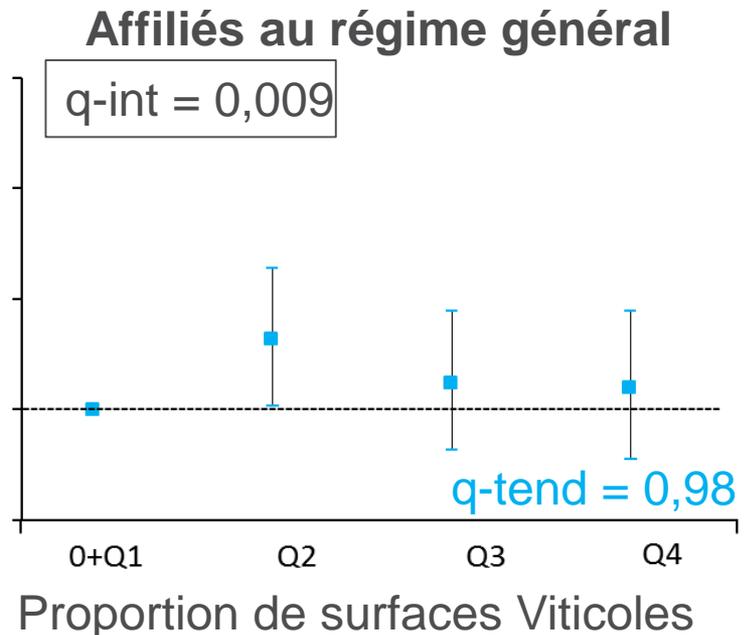
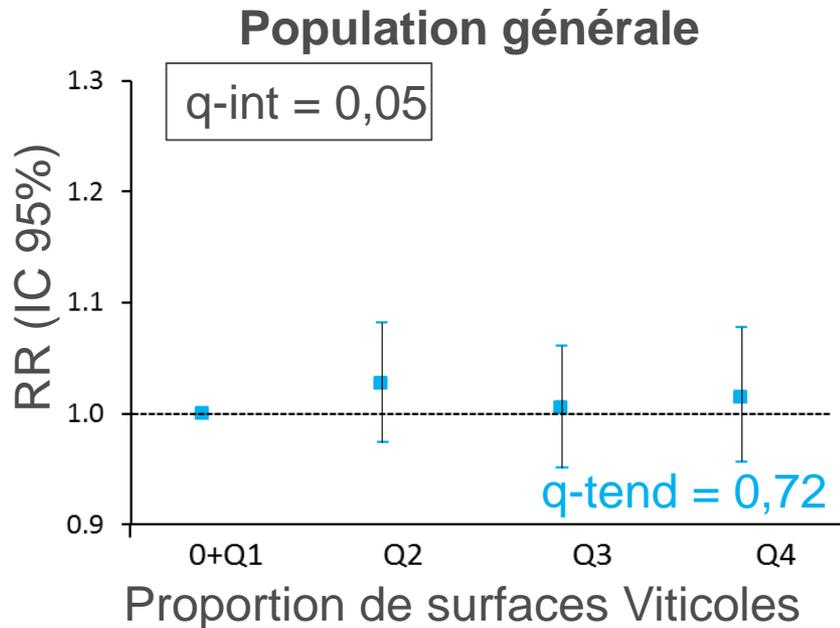
Régime général (Non agricole)



ÉTUDE NATIONALE D'INCIDENCE – RÉSULTATS (4)

INTERACTION AVEC L'ÂGE

- Interactions entre les caractéristiques agricoles et l'âge
 - ✓ Après correction pour les tests multiples → Viticulture uniquement

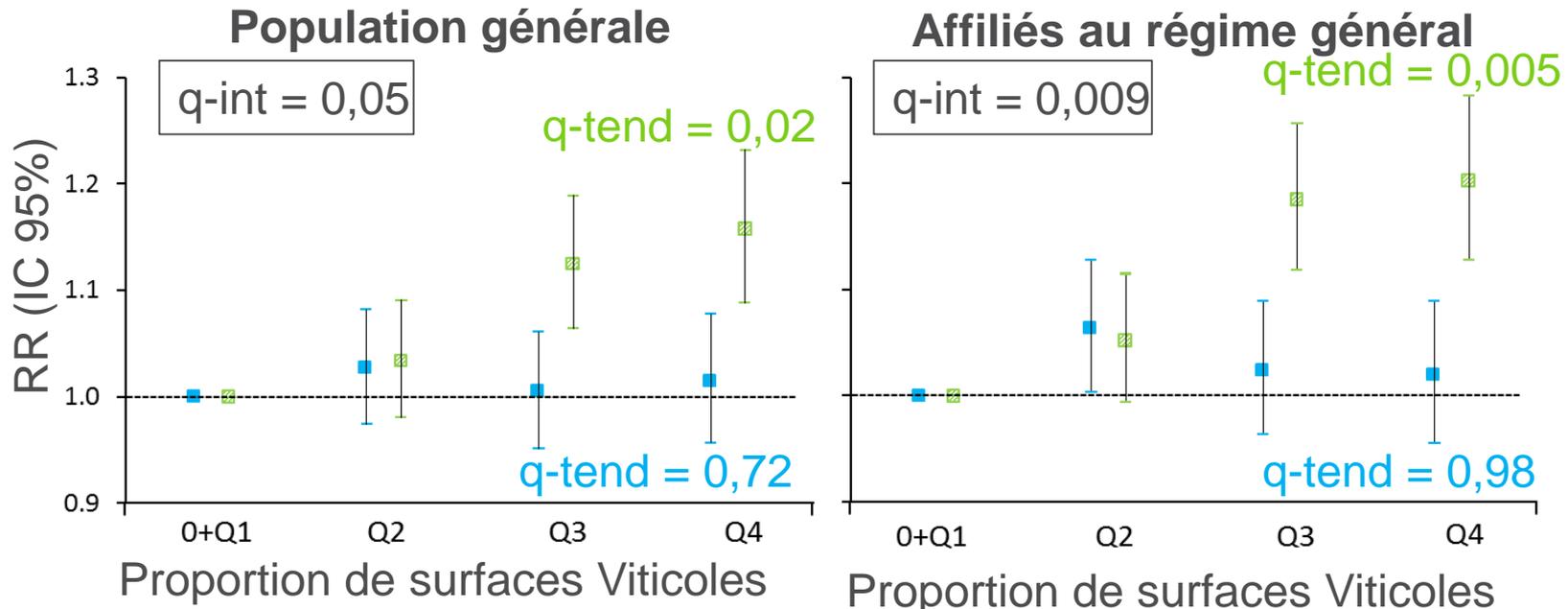


■ <75 ans

ÉTUDE NATIONALE D'INCIDENCE – RÉSULTATS (4)

INTERACTION AVEC L'ÂGE

- Interactions entre les caractéristiques agricoles et l'âge
 - ✓ Après correction pour les tests multiples → Viticulture uniquement



- <75 ans
- ≥ 75 ans

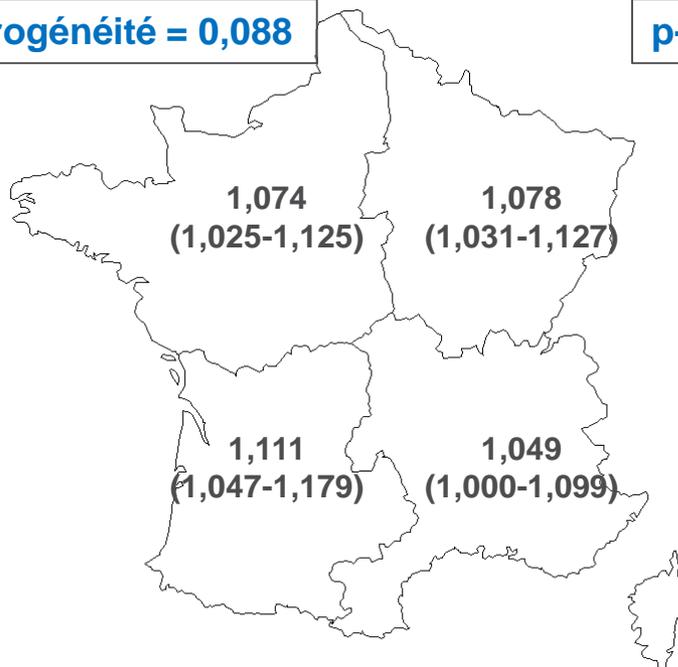
ÉTUDE NATIONALE D'INCIDENCE – RÉSULTATS (5)

VITICULTURE

- Viticulture en fonction des régions géographiques

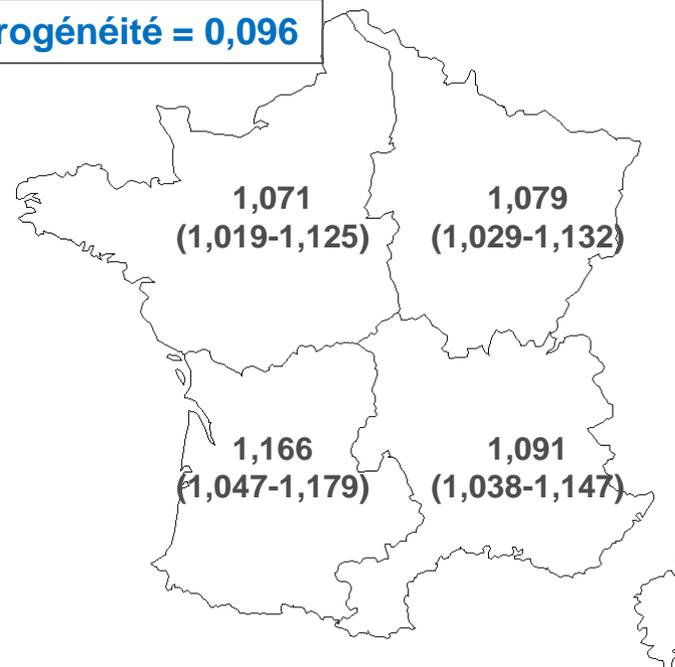
Population générale

p-hétérogénéité = 0,088



Affiliés au régime général

p-hétérogénéité = 0,096



- Après prise en compte de l'âge, du sexe, du tabagisme, de la densité de neurologues et de l'indice de défavorisation, l'incidence de la MP est plus élevée dans les cantons les plus **ruraux**
- Certains types d'agriculture semblent plus particulièrement associés à l'incidence de la MP : **viticulture⁺⁺⁺**, notamment chez les patients plus âgés
 - ✓ Beaucoup de pesticides (insecticides/fongicides) → exposition environnementale ?
 - ✓ Facteurs de risques environnementaux de MP plus fortement associés chez le sujet âgé
 - ✓ **Si cette association se confirme, la fraction attribuable liée à l'exposition aux pesticides serait plus importante**
- **Limites**
 - ✓ Etude écologique : cantons petite taille, ajustement, viticulture associée dans plusieurs région
 - ✓ Pas d'évaluation directe de l'exposition aux pesticides
 - ✓ Mobilité : résultats inchangés après exclusion des cas ayant changé de départements dans les 5 années précédant le diagnostic à partir des données hospitalières
- **Points forts**
 - ✓ Exhaustivité
 - ✓ Modèle d'identification des cas validé
 - ✓ Description détaillée de l'ensemble des contextes agricoles

4ÈME PARTIE

DISCUSSION/CONCLUSION

- **Nombreuses études mettent en évidence un lien générique**
 - ~ 30 études cas-témoins et ~ 10 études de cohorte
 - Mais peu d'études réalisées dans le contexte français
- **Plausibilité de la neurotoxicité de plusieurs pesticides (Hatcher et al. Trend Pharmacol Sci 2008)**
- **Rôle de substances actives spécifiques moins connu en raison des difficultés méthodologiques**
 - Prise en compte des co-expositions, facteurs de confusion potentiels, etc.
- **Les données disponibles sont en faveur d'une association entre l'exposition aux pesticides sans distinction (professionnelle et non professionnelle) et la maladie de Parkinson (Expertise collective Inserm 2013)**
- **Reconnaissance de la maladie de Parkinson comme maladie professionnelle dans le monde agricole depuis 2012 (tableau 58 du régime agricole)**

Voies d'exposition plus variées pour l'exposition environnementale ?

Air, eau, alimentation, etc.

Exposition professionnelle plus facile à évaluer ?

Car plus standardisée par le travail

Etudes étiologiques complexes à réaliser

Notamment pour évaluer les expositions

Population professionnelle plus facile à identifier

Possibilité de s'appuyer sur les données administratives

Plus de produits en contexte professionnel ?

Evolutions des process

Plus de personnes concernées par les expositions environnementales

Impact important sur le nombre de cas attribuables

